

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE
LISBOA

Manifestações cardíacas do Síndrome Antifosfolípido (SAF) –

Artigo de revisão



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

Local de realização: Clínica Universitária de Medicina I
Orientador: Dr. Manuel Ferreira Gomes

Aluno: Nuno Andrade O'Neill Mendes

Ano lectivo 2015/2016

ÍNDICE

4	...	Lista de acrónimos e abreviaturas
5	...	Resumo
6	...	Introdução
7	...	Aspectos essenciais
7	...	Epidemiologia
8	...	Causa
8	...	Manifestações clínicas
9	...	Diagnóstico
10	...	Manifestações cardíacas
11	...	<i>Cardiopatia não valvular</i>
15	...	<i>Cardiopatia valvular</i>
18	...	Conclusões
20	...	Bibliografia

Lista de acrónimos e abreviaturas:

AA -Antiagregante plaquetar

AAF -Anticorpos antifosfolípido

AAS – Ácido acetilsalicílico

AcL – Anticorpo anticardiolipina

AL – Anticoagulante lúpico

AVC – Acidente vascular cerebral

BB – Beta bloqueante

BCC – Bloqueador dos canais de cálcio

BMS – *Bare metal stent*

DES – *Drug eluted stent*

EAM – Enfarte agudo do miocárdio

ECD – Exame complementar de diagnóstico

HTA – Hipertensão arterial

HTP – Hipertensão pulmonar

iECA – Inibidor da enzima de conversão da angiotensina

INR – Razão normalizada internacional

ISTH – *International society on thrombosis and haemostasis*

LES – Lúpus eritematoso sistémico

RM – Ressonância magnética

SAF – Síndrome antifosfolípido

SAFP – Síndrome antifosfolípido primário

SAFS – Síndrome antifosfolípido secundário

SCA – Síndrome coronário agudo

STEMI – Enfarte do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST

PCI – Intervenção coronária percutânea

TE – Transesofágico

TEP – Tromboembolismo pulmonar

TT – Transtorácico

VD – Ventrículo direito

VE – Ventrículo esquerdo

RESUMO

O Síndrome Antifosfolípido é uma doença autoimune que se caracteriza por um estado hipercoagulável que tem várias manifestações clínicas possíveis, entre elas as manifestações cardíacas, que serão objeto de maior foco no presente artigo.

Optou-se por fazer uma pequena introdução onde se descrevem sucintamente os aspetos principais da patologia em questão. Posteriormente falar-se-á acerca da epidemiologia, causas e manifestações clínicas da doença. Nesta sequência, serão expostos os critérios diagnósticos de SAF e posteriormente vai-se desenvolver o tema com destaque para o envolvimento cardíaco desta síndrome. Serão abordados aspetos epidemiológicos, clínicos, fisiopatológicos e terapêuticos das várias manifestações cardíacas do SAF.

Por fim far-se-á uma conclusão onde se reflete acerca dos dados recolhidos. Todo o texto será redigido segundo o novo acordo ortográfico.

Antiphospholipid Syndrome is an autoimmune disease characterized by an hypercoagulable state with various possible clinical manifestations. Among them, there are the cardiac manifestations which will be this article's main focus.

It was decided to make a small introduction where the main aspects of this disease are described. Then the article shall be about epidemiology, causes and clinical manifestations of this syndrome. After it, diagnosis criteria will be exposed and then the cardiac manifestations will be explored. Various features will be addressed, in specific the epidemiology, clinical presentation, pathophysiology and treatment of the various clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome.

Lastly there is a conclusion where the collected data will be discussed.

INTRODUÇÃO

A título introdutório pode definir-se o Síndrome Antifosfolípidos (SAF) como uma doença sistémica complexa com um vasto leque de manifestações clínicas. Caracteriza-se como uma trombofilia auto-imune adquirida em que ocorre trombose vascular (venosa e/ou arterial) e/ou morbilidade gestacional na qual há presença persistente de anticorpos antifosfolípido (AAF) no soro.¹

Os doentes com esta patologia desenvolvem um ou mais auto-anticorpos contra as proteínas plasmáticas e contra as proteínas de superfície celulares. Apesar de não serem o foco deste artigo, as interações entre os AAF e as proteínas-alvo influenciam uma grande variedade de sistemas biológicos e vias de sinalização incluindo monócitos, plaquetas, sistema de complemento e células endoteliais.²

A apresentação clínica típica corresponde a um estado hipercoagulável resultando em trombose em virtualmente qualquer localização arterial/venosa¹, além das complicações obstétricas já mencionadas.

Genericamente, o tratamento do SAF visa a prevenção da trombose e dos maus *outcomes* na gravidez através de controlo do estado hipercoagulável inerente à patologia.²

De entre as várias manifestações clínicas da doença, existem manifestações cardíacas, que apesar de não serem as mais frequentes, são importantes e associadas a uma morbi/mortalidade relativamente alta³. Neste artigo procura-se fazer uma exposição das principais manifestações cardíacas do SAF e respetivas implicações clínicas, bem como possíveis abordagens terapêuticas.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO – ASPECTOS ESSENCIAIS

O Síndrome Antifosfolípido (SAF). Associa-se à presença persistente de anticorpos antifosfolípido detetados em 2 ou mais ocasiões com pelo menos 12 semanas de intervalo de acordo com as guidelines da ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*).

O SAF pode ocorrer isoladamente (primário) ou associado a outra doença (secundário). Uma entidade importante a definir é a de *SAF catastrófico*, que se destaca por ser uma doença tromboembólica rapidamente progressiva envolvendo 3 ou mais órgãos, sistemas de órgãos ou tecidos levando a lesão dos mesmos.

Epidemiologia

Os dados mundiais disponíveis atualmente mostram que a incidência anual de SAF seja de 5/100,000 indivíduos e que a prevalência seja de 40-50/100,000 indivíduos. Sabe-se que entre 1 e 5% dos indivíduos saudáveis têm anticorpos antifosfolípidos detetáveis⁴, o que por si só (como explicitado em seguida) não é diagnóstico da doença⁵.

No que toca a fatores raciais, não parece haver uma predominância de nenhuma raça/etnia em específico nos indivíduos com SAF⁶ [Isto apesar de o Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) – doença mais frequentemente associada ao SAF – ser mais comum na raça negra].

No que diz respeito ao género, está documentada uma maior prevalência no sexo feminino em relação ao género masculino (5:1)⁴, em particular no SAF secundário (7:1)⁴, o que está de acordo com a maior prevalência feminina no LES.

Em relação à faixa etária mais afetada pelo SAF sabe-se que esta síndrome se manifesta com maior frequência nos adultos jovens (idade média de 31 anos), contudo também pode ocorrer em crianças ou idosos (há casos conhecidos de crianças afetadas com 8 meses de idade).⁴

Causa

O mecanismo exato pelo qual a hemostase é alterada para induzir este estado de hipercoagulabilidade é desconhecido. Pensa-se que sejam vários os mecanismos envolvidos.⁴

Não é objetivo deste trabalho o âmago da fisiopatologia do SAF, no entanto, sabe-se que nesta doença são produzidos anticorpos contra os fosfolípidos, um dos constituintes da membrana celular⁷. Entre as células afetadas por esse fenómeno, pensa-se que as que mais contribuem para o desenvolvimento da doença são as plaquetas e as células endoteliais⁴. Os mecanismos de acção atualmente propostos envolvem a ativação plaquetar, alterações ao nível da cascata de coagulação, défice fibrinolítico ou *remodeling* endotelial².

Manifestações clínicas

Abortos de repetição Pensa-se que os abortos espontâneos de repetição afetem cerca de 1% da população geral⁸. Sabe-se que desta fração de mulheres afetadas, entre 7-25% tem AAF detectáveis⁹. Alguns estudos indicam que a prevalência de anti-cardiolipina (IgG/IgM) e anticoagulante lúpico nestas mulheres é de 13,9-21% e 2,8-14,6% respetivamente^{10,11,12}). Por comparação, em mulheres saudáveis esta prevalência é de apenas 1-2,2% e 1,2-3,8%¹³. Quanto aos anti- β 2GP1, sabe-se que também se relacionam com abortos recorrentes¹⁴.

Apesar da forte associação entre estes anticorpos e as perdas fetais, a presença destes anticorpos por si só não garante que o SAF seja a causa do termo da gravidez, sobretudo no terceiro trimestre dado que outros fatores como doença auto-imune concomitante, HTA materna, insuficiência placentária ou doença renal podem elas próprias agravar o *outcome* da gravidez.⁴

Além dos abortos de repetição, que podem ocorrer tanto antes das 10 semanas de gravidez (mais frequente) como após esse período, verifica-se também maior prevalência de nascimentos de bebés prematuros na população materna afetada pelo SAF⁹.

Pré-eclâmpsia Vários estudos retrospectivos relataram correlação entre o desenvolvimento de HTA associada à gravidez e pré-eclâmpsia em mulheres com elevação dos anticorpos anti-G β 2GP1, anti-cardiolipina e anticoagulante lúpico^{16,17,18}. Um estudo multicentro envolvendo 1000 grávidas de 13 países diferentes com SAF confirmou esta associação ao verificar que 9,5% destas mulheres desenvolveram Pré-eclâmpsia e 4,4% desenvolveram eclâmpsia¹⁹. Como termo de comparação, a incidência de pré-eclâmpsia na população geral é de 4,6%²⁰.

Trombose É a manifestação clínica mais frequente (afeta cerca de 30% dos doentes)¹³ no SAF. A trombose pode desenvolver-se em artérias ou veias e nenhum território vascular está protegido destes eventos. A maioria ocorre em veias (trombose venosa profunda em 39% dos doentes; embolia pulmonar em 14% dos doentes)¹⁵, no caso da trombose arterial a manifestação mais frequente é o AVC (20%)¹⁵.

Outras manifestações Além das manifestações já referidas, o SAF pode manifestar-se com lesão neurológica, doença cardíaca (aquela em que incide mais o presente artigo), patologia dermatológica, ou patologia renal⁴.

Diagnóstico

Para o diagnóstico desta síndrome é necessário que esteja presente pelo menos 1 dos seguintes critérios clínicos e laboratoriais (critérios de Sapporo – revisão de Sidney):

Critérios clínicos

1. Trombose vascular;
2. Morbilidade gestacional:
 - (a) Uma ou mais mortes fetais inexplicadas às 10 semanas ou mais de gestação de feto morfologicamente normal *ou*
 - (b) Um ou mais partos prematuros de recém-nascido morfologicamente normal antes das 34 semanas devido a (i) eclâmpsia ou pré-eclâmpsia grave de acordo com a definição *ou* (ii) insuficiência placentária documentada *ou*

- (c) Três ou mais abortos inexplicados consecutivos e espontâneos antes das 10 semanas de gestação, excluídas anomalias maternas anatómicas ou hormonais e excluídas anomalias cromossômicas de ambos os progenitores;

Crítérios laboratoriais

(Os seguintes critérios laboratoriais devem estar presentes em pelo menos 2 ocasiões espaçadas 12 semanas entre si)

1. Anticoagulante lúpico presente no plasma, detetado de acordo com as *guidelines ISTH*;
2. Anticorpo anti-cardiolipina isotipo IgG e/ou IgM presente no soro ou plasma em valores intermédios-altos (>40GPL ou MPL, ou > percentil 99), medido por ELISA;
3. Anti- β 2GP1 isotipo IgG e/ou IgM no soro ou plasma (> percentil 99), medido por ELISA de acordo com o recomendado

MANIFESTAÇÕES CARDÍACAS DO SAF

Desde que se conhece esta síndrome que vários estudos fazem a associação entre o SAF e o desenvolvimento de aterosclerose acelerada, aumento da incidência de EAM e uma mortalidade cardiovascular globalmente aumentada. Apesar dessas associações históricas, sabe-se hoje que a cardiopatia valvular é a manifestação cardíaca mais comum no SAF (afeta 30% dos doentes)²¹.

De um modo geral, tendo em conta a prevalência substancialmente maior da cardiopatia valvular no SAF em relação às restantes manifestações cardíacas, pode fazer-se uma divisão entre *Cardiopatia valvular* e *Cardiopatia não valvular*. A *cardiopatia não valvular*, provavelmente por ser a menos comum, é a menos estudada e menos investigada.²²

Cardiopatía não valvular

Aterosclerose e Doença coronária

Num estudo realizado sobre a aterosclerose prematura no SAF, verificou-se que comparativamente ao grupo de controlo da mesma idade, a espessura da íntima da artéria carótida (comum, bifurcação e interna) é significativamente maior nos doentes com SAF. A mesma fonte revela que a elevação do AL IgG se relaciona com o aumento de espessura da íntima da artéria carótida. Níveis aumentados de fibrinogénio e homocisteína também predizem o mesmo outcome.²³

No que respeita ao **tratamento** da aterosclerose, este não difere substancialmente do aplicado à população em geral. Controlo estrito dos fatores de risco tradicionais como hiperlipidémia, HTA, tabagismo, obesidade e diabetes deve ser feito quer através de alterações no estilo de vida quer através de eventual terapêutica farmacológica. O uso profilático de AAS pode trazer algum benefício nestes doentes, no entanto ainda não demonstrou ter nenhuma vantagem sobre a varfarina isoladamente. O uso de estatinas não só tem um efeito benéfico ao nível do perfil lipídico como também melhora a função endotelial, promove a estabilidade das placas de ateroma, diminui o *stress* oxidativo e inflamação e diminui a resposta trombogénica. Também reduzem o fenótipo proadesivo e proinflamatório dos anti- β 2GP1.²⁴ A hidroxicloroquina demonstrou efeitos anti-ateromatosos no entanto os seus efeitos precisam de confirmação clínica.²⁵

Quanto à doença coronária no SAF, a isquémia miocárdica pode resultar de tromboembolismo coronário (o mais frequente), aterosclerose avançada ou lesão microvascular²⁴. Quase todos os doentes com SAF têm as artérias coronárias estruturalmente normais.⁴

Sabe-se que, nos doentes que sofrem um SCA (onde se inclui EAM com ou sem supradesnivelamento do segmento ST e angina instável) existe uma prevalência aumentada de anticorpos anti- β 2-GP1 IgM e IgG ²⁶. Por outro lado, o estudo RATIO revela risco aumentado de EAM em doentes com elevação de AL e aCL mas não de anti- β 2-GP1. Outros estudos não mostraram diferenças nos níveis de aCL em doentes com SCA ²⁷. A discrepância entre os vários estudos, além de estar provavelmente associada às diferenças nos métodos usados, mostra que a relação causa-efeito no que concerne à elevação dos anticorpos e eventos cardiovasculares não é absolutamente

linear, ou seja, nem títulos elevados de AAF não correspondem necessariamente a doença. Num outro estudo, onde se incluíram doentes com elevação de um ou mais dos AAF, a incidência de EAM e angina foi de 5,5% e 2,2% respectivamente²⁸, o que aponta a favor da relação entre a elevação destes anticorpos e o aparecimento de eventos cardiovasculares.

Idealmente, doentes jovens com STEMI e SAF devem realizar intervenção coronária percutânea e aspiração de trombo caso seja necessário ²⁹. Os dados disponíveis revelam que o outcome a longo prazo dos doentes com SAF submetidos a PCI é globalmente mau sobretudo devido a recorrências de eventos trombóticos, no entanto, não há um aumento da mortalidade em relação a doentes sem SAF. ³⁰

Nos doentes com SAF submetidos a PCI, a colocação de stent deve ser cuidadosamente considerada e provavelmente reservada apenas para aqueles com aterosclerose coronária na lesão *culprit*. É preciso ter em conta o risco de hemorragia e o risco de trombose, isto é, a duração da AA plaquetar dupla além da anticoagulação, que poderá levar a aumento da hemorragia e a escolha entre BMS vs DES³¹. Num estudo publicado no New England Journal of Medicine que comparava o uso de AAS vs Varfarina vs Varfarina+AAS na prevenção de eventos trombóticos em doentes com SAF, mostrou-se não haver benefício acrescentado em adicionar AAS à Varfarina, por isso, o uso de AAS poderá ser dispensável em doentes sob varfarina ($2 < \text{INR} < 3$) ³⁴. O uso de corticosteróides na doença coronária isquémica é mais prejudicial do que útil nestes doentes e deve ser desencorajado. ³²

Numa situação em que seja necessário realizar *bypass* coronário é preciso ponderar bem a situação e perceber que não há uma forma universalmente recomendada para os cuidados perioperatórios destes doentes ³². Este grupo de doentes tem uma alta taxa de re-estenose das coronárias e enxertos após *bypass*³⁵. Não há consenso em relação à intensidade da anticoagulação a usar no período perioperatório.^{32,33}

Tendo em conta a escassez de artigos e normas dirigidas ao tratamento da doença coronária no SAF, a abordagem usada nestas situações está dependente da decisão da equipa médica que lida com o caso, sempre tendo em conta aquilo que aqui foi acima exposto.

Todos estes dados sugerem que no SAF há uma maior prevalência de aterosclerose (e mais precoce) do que na população geral e também que estes doentes estão em maior risco de sofrer um SCA. O EAM pode inclusivamente ser a forma de apresentação do SAF e é importante que os clínicos estejam alerta para isso ³⁶.

Hipertensão Pulmonar

A HTP tem uma prevalência de 4-14% no SAF.³⁷

A prevalência de AAF em doentes com HTP tromboembólica crónica varia entre 10 e 50% ³⁷, o que sugere associação entre o SAF e esta patologia.

Num estudo realizado pela Universidade Autónoma de Barcelona³⁵ envolvendo 53 doentes com SAF (34 primários e 19 secundários) e 20 controlos foi efetuado o seguimento durante 12 anos com ecocardiogramas seriados. Neste grupo verificou-se no primeiro ecocardiograma que 3 dos indivíduos com SAF primário apresentavam HTP ligeira. Em dois deles havia TEP documentado como evento causador da HTP (o que sugere que seja esse o evento fisiopatológico na base do desenvolvimento de HTP no SAF). Nestes dois casos não ocorreram novos episódios de TEP ou agravamento da hipertensão ao longo do seguimento. No terceiro doente com HTP, apesar de não haver TEP documentado, identificou-se um trombo calcificado no VD que levantou a suspeita de doença tromboembólica. No mesmo estudo, durante o seguimento houve 4 doentes a desenvolver HTP de novo (2 SAF+ e 2SAF+LES), em três deles houve TVP com embolia pulmonar como mecanismo de base da HTP. No quarto caso houve falência do VE por EAM (não contando este doente para fins estatísticos). Assim, no fim do estudo, em vez de 3, tinham-se 6 doentes com SAF+HTP (11,3%). Apesar da amostra não ser de grandes dimensões pode estabelecer-se algum grau de associação entre os dois eventos.

Num outro estudo, Espinola-Zavaleta et al ³⁸. identificaram HTP em 24% dos doentes com SAF seguidos durante um período de 5 anos através sucessivos ecocardiogramas-TE. Metade dos doentes com HTP tinham história de TEP e lesões valvulares e um tinha história de TEP isolado. Com bases nestes resultados, a evolução da HTP

em doentes AAF+ parece estar relacionada com a ocorrência de episódios tromboembólicos recorrentes ou anomalias do VE.

O que está recomendado atualmente na fase aguda do TEP (por ser a causa de HTP nestes doentes) é anticoagulação com heparina seguida por varfarina. Não há consenso quanto ao INR alvo nesta situação. Para a prevenção de novas recorrências de embolia pulmonar está recomendado manter INR entre 2,5 e 3,5.³⁹ (Na HTP idiopática o INR deverá situar-se entre 2,0-3,0).⁴⁰

Outros possíveis tratamentos para a HTP incluem BCC, prostaciclina ev ou esoprostenol, bosentan e ciclofosfamida. Contudo, estes não foram estudados sistematicamente em doentes com SAF e por isso o seu eventual uso deve ser cauteloso.⁴¹

Quando à terapêutica cirúrgica, Camous et al.⁴² investigaram a mortalidade e morbilidade no SAF após endarterectomia pulmonar e verificaram que uma proporção de doentes com SAF significativamente superior ao grupo de controlo sofreu de AVC (11,8 vs 1%) bem como trombocitopenia ($\leq 50,000 /\mu\text{L}$; 71 vs. 4 %). Apesar disso, a mortalidade não foi diferente entre os dois grupos. Outra complicação pós-cirúrgica possível é a trombocitopenia induzida pela heparina em doentes com AL+ (56% vs 0% no grupo de controlo). Assim, a abordagem cirúrgica, apesar de não totalmente desaconselhada exige o consenso de uma equipa multidisciplinar para a sua realização com adequados cuidados peri-operatórios.

Apesar das várias possíveis abordagens, a mortalidade da HTP no SAF permanece elevada⁴¹.

Disfunção ventricular

A disfunção ventricular associada ao SAF pode resultar tanto do efeito direto dos anticorpos sobre o miocárdio como da isquémia miocárdica por trombose coronária ou trombose microvascular^{43,44}.

Em relação ao primeiro mecanismo, há a dizer que em 11% dos doentes com SAF se objetiva *realce tardio* na RM cardíaca após injeção de gadolínio compatível com áreas miocárdicas pouco isquémicas (valor bem superior ao objetivado na

população em geral). É possível também encontrar uma forte correlação entre altos níveis de anticorpos anti- β 2GP1 e isquémia miocárdica⁴⁵. Em relação ao segundo mecanismo há evidência de que os anticorpos anticardiolipina (aCL) podem por si só diminuir a função do VE em doentes com SAF através de um mecanismo microtrombótico afetando o miocárdio²².

O SAFP parece estar relacionado sobretudo com disfunção diastólica, enquanto que o SAFS parece estar mais associado a disfunção sistólica. Além desta associação, parece haver maior disfunção do VD comparativamente com o VE, sobretudo no SAFP⁴⁶.

Em relação à atitude terapêutica ideal na disfunção ventricular associada ao SAF, esta pauta-se pelo controlo estrito dos fatores de risco tradicionais tanto através de atividade física como através de fármacos. As opções terapêuticas, além da anticoagulação, incluem AA, iECAs, BB e estatinas⁴⁷. Não há nenhuma norma específica para o controlo/tratamento da disfunção ventricular nesta doença em específico, está recomendado que o clínico procure o controlo da patologia cardíaca tendo em conta as características próprias do doente com SAF e mantendo o INR entre 2 e 3⁴⁷.

Cardiopatía Valvular

A cardiopatía valvular associada a AAF define-se pela presença de lesões valvulares (espessamento generalizado >3mm, espessamento localizado envolvendo a porção proximal ou média do folheto, ou nódulos irregulares e/ou vegetações na extremidade face auricular da válvula mitral e/ou na face vascular da válvula aórtica – endocardite *Libman-Sacks*) e/ou disfunção valvular (regurgitação/estenose) na ausência de história de febre reumática ou endocardite infecciosa. Estas alterações podem ser detetadas por ecocardiograma-TT / ecocardiograma-TE ou técnicas doppler⁴⁸. É importante ter em conta que por vezes esta valvulopatía pode coexistir com endocardite infecciosa e dificultar o diagnóstico²¹.

A valvulopatía é a manifestação cardíaca mais prevalente no SAF⁴⁹ com uma prevalência estimada de 30% (variando com o ECD utilizado)²¹. Apesar disso, menos

de 5% das valvulopatias são sintomáticas nestes doentes ³⁵. Estas lesões valvulares são mais comuns à esquerda, afetando ligeiramente mais a válvula mitral do que a válvula aórtica ³⁵. Num estudo em que o ECD utilizado foi o ecocardiograma-TE concluiu-se que a alteração valvular morfológica mais prevalente nestes doentes é o espessamento valvular (em 63% dos doentes com valvulopatia)³⁷.

Em termos de funcionalidade valvular, a regurgitação é mais frequente que a estenose³⁷. Há dados que comprovam que a taxa de tromboembolismo em doentes com SAF e valvulopatia é maior do que nos doentes com SAF isolado (ex: AVC) ²¹.

O SAF e o LES correspondem a 1/3 de todos os casos de endocardite não infecciosa e são por isso as doenças de base presentes com maior frequência nesta patologia. No estudo EUROPHOSPHOLIPID, dos 1000 doentes com SAF, 14,3% tinham valvulopatia associada a AAF (este número pode estar subestimado dado que alguns dos doentes não dispunham de ecocardiograma-TE como meio diagnóstico). Ainda em termos de prevalência, um outro estudo indica que um terço dos doentes com SAF primário tem cardiopatia valvular⁵⁰.

No que diz respeito ao diagnóstico destas lesões, apesar de o ecocardiograma-TE ser mais sensível que o ecocardiograma-TT, verificou-se com o tempo que acaba por detetar demasiadas lesões valvulares *minor* sem relevância acabando por aumentar o numero de falsos positivos (especificidade 37% vs 75% para o eco-TT). Apesar destas diferenças, não há claramente um método aconselhado em relação ao outro, ambos podem ser usados como ferramentas diagnósticas ²¹.

A evidência da correlação entre a valvulopatia e os AAF foi feita após serem detetados depósitos de AAF (aCL) e componentes do complemento (também envolvido na patogenia do SAF) em válvulas cardíacas de doentes com SAF primário ⁵¹. A corroborar tal correlação entre AAF e valvulopatia foi feito um estudo em que se observaram anticorpos anti-β2GP1 em válvulas afetadas de doentes com SAF⁵².

Em relação ao tratamento da patologia valvular associada ao SAF, a maioria dos estudos de seguimento para avaliação da eficácia da terapêutica nas valvulopatias neste grupo são demasiado pequenos, por isso há alguma dificuldade em chegar a um consenso em relação à terapêutica ideal.

Analisando um trabalho de Espinola-Zavaleta³⁸ em que foi realizado o seguimento por meio de ecocardiograma-TE durante um ano a 13 doentes com SAF primário a cumprir

terapêutica anticoagulante ou antiagregante, a maioria tratados com AAS (100mg/dia) e/ou Varfarina (mantendo INR>3). Verificou-se que as lesões valvulares permaneceram inalteradas em 6 casos (46%) e novas lesões surgiram nos restantes sete (54%). Tendo em conta os resultados, os investigadores sugeriram que a anticoagulação oral e antiagregação não contribuem para a regressão das vegetações pré-existentes.

Num estudo da Universidade Autónoma de Barcelona³⁵, dos 53 doentes com SAF que iniciaram um follow-up de 12anos com ecocardiograma, 54% tinham inicialmente valvulopatia. No fim do estudo, 27 dos 29 doentes com valvulopatia no início mantinham a mesma. Dos 24 doentes que não tinham alterações valvulares houve 2 a desenvolverem valvulopatia. Importa dizer que 75% dos doentes com valvulopatia no início estavam anticoagulados e antiagregados, no caso dos doentes sem valvulopatia 79% estavam anticoagulados e 37% antiagregados. Estes dados mostram pouca/nenhuma eficácia destas terapêuticas em tratar ou prevenir as lesões.

Existem pequenos estudos sobre os efeitos da corticoterapia na reversão das alterações valvulares que são inconclusivos.

Apesar das contradições e insuficiências da maioria dos estudos e da sugestão de que as lesões valvulares progridem independentemente da anticoagulação/antiagregação, o que está recomendado é o uso de anticoagulação com heparina/varfarina em doentes com valvulopatia e evidência de doença tromboembólica. Para os doentes que nunca tenham tido tal manifestação está preconizada profilaxia com AAS. De um modo geral, não se apoia a utilização de corticoterapia na terapêutica da valvulopatia associada ao SAF²¹.

Quanto à terapêutica cirúrgica da valvulopatia nestes doentes, sabe-se que há um alto risco de complicações (sobretudo relacionadas com trombose e hemorragia)⁵³. Num estudo recente⁵⁴ com 32 doentes com SAF submetidos a 33 substituições valvulares verificou-se uma mortalidade de 12,5% e 14 doentes tiveram complicações (8 hemorragia *major*, 5 eventos trombóticos, 2 deterioração valvular, 2 bloqueio AV 3º grau, 1 endocardite, 1 tamponamento cardíaco e 1 insuficiência cardíaca aguda) e somente 50% dos doentes tiveram um *outcome* sem eventos associados.

Quanto ao tipo de válvula a ser usado, teoricamente as válvulas biológicas teriam menor taxa de eventos tromboembólicos, no entanto já foram demonstradas trombozes obstrutivas em válvulas aórticas biológicas em doentes com AL+. Alguns estudos sugerem diminuição da longevidade das próteses biológicas nos doentes com SAF ²¹. São necessários mais estudos para que se recomende um tipo de válvula em relação ao outro.

CONCLUSÕES

Apesar de as manifestações cardíacas no SAF não serem a forma de expressão mais frequente, a mortalidade cardiovascular associada ao SAF é relativamente elevada²². Por isso, é necessário que os clínicos tenham um elevado índice de suspeição para o envolvimento cardiovascular aquando do diagnóstico desta síndrome. A deteção precoce destas alterações é importante para prevenir/diminuir a morbimortalidade cardiovascular associada ao SAF.

Após a exposição realizada, depreende-se facilmente que tanto os critérios de diagnóstico como as normas de tratamento desta forma de expressão da doença estão longe de estar consistentemente definidos(as).

Por outro lado, a fisiopatologia das manifestações citadas é cada vez mais clara. Tem-se conseguido estabelecer uma “relação causa-efeito” entre os AAF e as manifestações cardíacas do SAF. Este aspeto positivo poderá ser o ponto de partida para colmatar as lacunas referidas no parágrafo anterior.

Em relação aos critérios de diagnóstico de SAF, dada a forte prevalência de valvulopatia nestes grupo de doentes (em alguns estudos atinge os 80%) ³⁵, a patologia valvular poderia eventualmente ser adicionada como critério para SAF.

No que diz respeito ao diagnóstico de valvulopatia associada ao SAF (como em qualquer patologia) um dos aspetos mais importantes é o tipo de ECD que se utiliza. Como referido durante a exposição, tanto pode ser utilizado o ecocardiograma-TT como o ecocardiograma-TE (apesar das suas diferenças de sensibilidade e especificidade). Neste ponto, seria interessante que se estabelecesse qual o ECD que deveria ser consistentemente usado nesta situação, não só para melhorar a acuidade

diagnóstica, mas também para uniformizar os dados epidemiológicos no que diz respeito à prevalência, gravidade e prognóstico da valvulopatia associada ao SAF.

No que refere ao controlo/tratamento das manifestações cardíacas da doença, na escassez de normas concisas, o clínico acaba por ter a responsabilidade de decisão em relação ao melhor gesto terapêutico nestes doentes. Apesar da existência de vários estudos (referidos acima) em relação à utilização de diferentes fármacos neste subgrupo de doentes com SAF, os dados não são totalmente concordantes. Neste ponto, seria também útil uma uniformização tendo em vista um tratamento mais individualizado para estes doentes. Um aspeto que carece particularmente de uma norma orientadora é a intensidade da anticoagulação peri-cirúrgica nestes doentes, para a qual não há consenso, e cabe aos clínicos ponderarem o risco hemorrágico vs risco trombótico nessas situações.

BIBLIOGRAFIA

- 1-Adriana D., Jozelia R., Adriana M. K., Andreas F. ,Jozelio F. C., Isabella V. S. Levyh Guidelines for the treatment of antiphospholipid syndrome.. 2012; *Revista Brasileira de Reumatologia* 53 (2):184– 92.
- 2-Clifton O’neill Brock, Andrew Scott Broh, Sarah Gloria Obic̃. Review: Incidence, Pathophysiology, and Clinical Manifestations of Antiphospholipid Syndrome. 2015; *Birth defects research* 105(3):201-8.
- 3-Rafal Grzybczak, Anetta Undas, Pawel Rostoff, Andrzej Gackowski, Urszula Czubek , Katarzyna Stopyra Wiesława Piwowarsk. Life-threatening cardiac manifestations of primary antiphospholipid syndrome. 2009; *Hearth Vessels* 25(3):267-9.
- 4- C Sridevi, P Krishnam Raju. Antiphospholipid antibody syndrome—an overview. 2011; *CMAJ* 169 (2): 105.
- 5- Neha Garg, Atul Deodhar. The Sydney Classification Criteria for Definite Antiphospholipid Syndrome. 2012; *Fibromyalgia, Rhematic Diseases*.
- 6 - Stéphane Zuily, Denis Wahl. Pulmonary Hypertension in Antiphospholipid Syndrome. 2015; *Advances in PH journal* 17(4): 2-10.
- 7- David Keeling, Ian Mackie, Gary W. Moore, Ian A. Greer, Michael Greaves. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. 2012; *British Journal of Haematology* 157: 47-58;
- 8 - Ronald H. W. M. Derksen, Munther A. Khamashta, and D. Ware Branch. Management of the Obstetric Antiphospholipid Syndrome. 2004; *Arthritis and Rheumatism* 50(4): 1028-1039;
- 9 – Vinatier D, Dufour P, Cosson M, Houpeau JL. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriages. 2001; *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 96(1):37-50.
- 10 - Rai, R.S., Regan, L., Clifford, K. et al. Antiphospholipid antibodies and β 2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. 1995; *Human Reproduction* 10(8):2001-2005.

- 11 - Balasch, J., Creus, M., Fa`bregues, F. et al. Antiphospholipid antibodies and human reproductive failure. 1996; *Human Reproduction* 11(10):2310-5.
- 12 – Yetman DL, Kutteh WH. Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss: prevalence of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies. 1996; *Fertil Steril*. 66(4):540-6.
- 13- Michelle Petri. Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome. 2000; *Hughes Syndrome* 1: 22-28.
- 14- Mezzesimi A, Florio P, Reis FM, D'Aniello G, Sabatini L, Razzi S, Fineschi D, Praglia F. The detection of anti-beta2-glycoprotein I antibodies is associated with increased risk of pregnancy loss in women with threatened abortion in the first trimester. 2007; *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 133(2):164-8.
- 15- Kasper D, Fauci A, Hausor S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's Principles of internal Medicine 19th edition. 2015; 2134-2136.
- 16-Faden D, Tincani A, Tanzi P, et al.. Anti-beta 2 glycoprotein I antibodies in a general obstetric population: preliminary results on the prevalence and correlation with pregnancy outcome. 1997; *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 73(1):37-42 .
- 17-Yamada H, Atsumi T, Kobashi G, et al. Antiphospholipid antibodies increase the risk of pregnancy-induced hypertension and adverse pregnancy outcomes. 2009; *Journal of Reproductive Immunology* 79(2): 188-195.
- 18- Heilmann L, Schorsch M, Hahn T, Fareed J. Antiphospholipid syndrome and pre-eclampsia. 2011; *Semin thromb hemost*. 37(2):141-5.
- 19- Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. 2002; *Arthritis Rheum*. 46(4):1019-27.

- 20- Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, et al. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. 2013; *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 170(1):1-7.
- 21 - Stéphane Zuily & Olivier Huttin & Shirine Mohamed & Pierre-Yves Marie & Christine Selton-Suty & Denis Wahl. Valvular Heart Disease in Antiphospholipid Syndrome. 2013; *Current Rheumatology Reports* 15(4):320.
- 22- Pardos-Gea J, Avegliano G, Evangelista A, Vilardell M, Ordi-Ros J. Cardiac manifestations other than valvulopathy in antiphospholipid syndrome: long-time echocardiography follow-up study. 2015; *International Journal of Rheumatic Diseases* 18(1):76-83.
- 23 - P R J Ames, A Margarita, K B Sokoll, M Weston, V Brancaccio. Premature atherosclerosis in primary antiphospholipid syndrome: preliminary data. 2005; *Annals of Rheumatic Diseases* 64:315–317.
- 24 - Gentian D, Seema Padayattil J, Alessia B, Zoppellaro G, Pengo V. Antiphospholipid syndrome and the heart: A case series and literature review. 2015; *Autoimmunity Reviews* 14(3): 214-222.
- 25 -Soltesz P, Szekanecz Z, Kiss E, Shoenfeld Y. Cardiac manifestations in antiphospholipid syndrome. 2007; *Autoimmunity Reviews* 6(6):379-86.
- 26 – Soltész P, Veres K, Lakos G, Kiss E, Muszbek L, Szegdi G. Evaluation of clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: a retrospective study of 637 patients. 2003; *Lupus* 12(4):302-7.
- 27 – Erkillä AT, Narvanen O, Lehto S, Uusitupa MI, Ylä-Herruala S. Autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein and cardiolipin in patients with coronary heart disease. 2000; *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 20(1): 204-209.
- 28 – Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. 2009; *Lupus* 18(10):889-93.

- 29 - Takeuchi S, Obayashi T, Toyama J. Primary antiphospholipid syndrome with acute myocardial infarction recanalised by PTCA. 1998; *The Pan African Medical Journal* 79(1):96-8.
- 30 - Perl L, Netzer A, Rechavia E, Bental T, Assali A, Codner P, et al. Long-term outcome of patients with antiphospholipid syndrome who undergo percutaneous coronary intervention. 2012; *Cardiology* 122(2) 76-82.
- 31 - Denas G, Padayattil Jose S, Gresele P, Erba N, Testa S, DeMicheli V, et al. Major bleeding in patients undergoing PCI and triple or dual antithrombotic therapy: a parallelcohort study. 2013; *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 35(2):178-84.
- 32 - Soltesz P, Szekanecz Z, Kiss E, Shoenfeld Y. Cardiac manifestations in antiphospholipid syndrome. 2007; *Autoimmunity Reviews* 6(6):379-86.
- 33 - Hegde VA, Vivas Y, Shah H, Haybron D, Srinivasan V, Dua A, et al. Cardiovascular surgical outcomes in patients with the antiphospholipid syndrome—a case-series. 2007; *Heart, Lung and Circulation* 16(6):423-7.
- 34 - Munther A. K Hamashta, M.D., Cuadrado MJ, M.D., Fedzamujic , M.D., Nick A. the management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. 1995; *The New England of Journal Medicine* 332(15):993-7.
- 35 - Pardos-Gea, J Ordi-Ros, G Avegliano, J Corte´s-Herna´ ndez, E Balada, A Evangelista and M Vilardell. Echocardiography at diagnosis of antiphospholipid syndrome provides prognostic information on valvular disease evolution and identifies two subtypes of patients. 2015; *Lupus* 19(5): 575-582.
- 36 - Esmeralda García-Padilla, Eder Natanael Flores-López, David Leonardo Aguilar-De la Torre, Rogelio López-Alférez. Infarto agudo del miocardio como primera manifestación de síndrome antifosfolípido. 2014; *Revista Mexicana de Cardiología* 12: 135-139.

- 37 -Lockshin M, Tenedios F, Petri M. Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome:recommendations for treatment. Committee consensus report. 2003; *Lupus* 12(7):518-23.
- 38 - Zavaleta NE, Montes RM, Soto ME, Vanzzini NA, Amigo MC. Primary antiphospholipid syndrome: a 5-year transesophageal echocardiographic followup study. 2004; *Journal of Rheumatology* 31:2402-2407.
- 39 - G Espinosa, R Cervera, J Font, R A Asherson. The lung in the antiphospholipid syndrome. 2002; *Annals of Rheumatic Diseases* 61:195–198.
- 40 - Anand S and Yusuf S. Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease.. 2003; *Journal of American College of Cardiology* 41: 62-69.
- 41 - Pulmonary Hypertension in Antiphospholipid Syndrome. Stéphane Zuily & Denis Wahl. 2015; *Pulmonary Hypertension Journal* 17(4): 1-10.
- 42 - Camous J, Decrombecque T, Louvain-Quintard V, Doubine S, Dartevielle P, Stéphan F. Outcomes of patients with antiphospholipid syndrome after pulmonary endarterectomy. 2014; *European Journal of CardioThoracic Surgery* 46:116–20.
- 43 - Lauwerys BR, Lambert M, Vanoverschelde JL, Cosyns JP, Houssiau FA. Myocardial microangiopathy associated with antiphospholipid antibodies. 2001; *Lupus* 10: 123–5.
- 44 - Murphy JJ, Leach IH. Findings at necropsy in the heart of a patient with anticardiolipin syndrome 1989; *British Heart Journal* 62:61–4.
- 45 - Sacre K, Brihaye B, Hyafil F, Serfaty JM, Escoubet B, Zennaro MC, et al. Asymptomatic myocardial ischemic disease in antiphospholipid syndrome: a controlled cardiac magnetic resonance imaging study. 2010; *Arthritis Rheum.* 62: 2093–100
- 46 - Tektonidou MG, Ioannidis JP, Moyssakis I, Boki KA, Vassiliou V, Vlachoyiannopoulos PG, et al. Right ventricular diastolic dysfunction in patients with anticardiolipin antibodies and antiphospholipid syndrome. 2001; *Annals of Rheumatic Diseases* 60(1):43-8.

- 47 - Lockshin M, Tenedios F, Petri M, McCarty G, Forastiero R, Krilis S, et al. Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: recommendations for treatment. Committee consensus report. 2003; *Lupus* 12:518–23
- 48 - Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). 2006; *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 4(2):295-306.
- 49 - Pál Soltész a, Zoltán Szekanecz b, Emese Kiss c, Yehuda Shoenfeld. Cardiac manifestations in antiphospholipid syndrome. 2007; *Autoimmunity Reviews* 6(6):379-86.
- 50 - Pierangeli SS1, de Groot PG, Dlott J, Favaloro E, Harris EN, Lakos G, Ortel T, Meroni PL, Otomo K, Pengo V, . CriteriaPL tests: report of a task force and preconference workshop at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, Galveston. 2010; *Lupus* 20(2):182-90.
- 51 - Ziporen L, Goldberg I, Arad M, et al. Libman–Sacks endocarditis in the antiphospholipid syndrome: immunopathologic findings in deformed heart valves.. 1996; *Lupus* 5(3):196-205.
- 52 - Zuily, MD; V. Regnault, PhD; C. Selton-Suty, MD; V. Eschwège, MD; J.-F. Bruntz, MD; E. Bode-Dotto, MD; E. De Maistre, MD; P. Dotto, MD; C. Perret-Guillaume, MD, PhD; T. Lecompte, MD; D. Wahl, MD, PhD 2011 Increased Risk for Heart Valve Disease Associated With Antiphospholipid Antibodies in Patients With Systemic Lupus Erythematosus Meta-Analysis of Echocardiographic Studies. 2011; *Circulation* 124(2):215-24.
- 53 - Gorki H, Malinovski V, Stanbridge RD. The antiphospholipid syndrome and heart valve surgery. 2008; *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 33(2):168-81.
- 54 - Erdozain JG, Ruiz-Irastorza G, Segura MI, et al. Cardiac valve replacement in patients with antiphospholipid syndrome. 2012; *Arthritis Care & Research* 64(8):1256-60.